

EXPERIMENTELLE PULMONALE HYPERTENSION

Helmut Loibl

1967

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor; Professor Dr. med., Dr. med. h. c. R. ZENKER

EXPERIMENTELLE PULMONALE HYPERTENSION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Loibl
aus Burghausen

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. H. G. BORST
Mitberichterstatter: Professor Dr. med. Dr. med. h. c. R. ZENKER
Dekan: Professor Dr. med. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 1967



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Definition und Pathogenese	2
Physiologie und Pathologie des Lungenkreislaufs	3
Fragestellung	4
Methodik	5
Ergebnisse	6
Diskussion	7
a) Möglichkeiten zur Expansion pulmonaler Hypertension im Tierexperiment b) Auswirkungen systemisch-pulmonaler Anastomosen auf die Lungenstrombahn c) Zur Genese der pulmonalen Hypertension d) Auswirkungen chronischer arterio-pulmonaler Fisteln auf den Gasaustausch	8
Zusammenfassung	9
Literaturverzeichnis	10

In Dankbarkeit meinen Eltern

Otto Loibl †

Maria Loibl

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	7
Definition und Formen der pulmonalen Hypertension	8
Physiologie und funktionelle Anatomie des Lungenkreislaufs	10
Fragestellung	12
Methodik	13
Ergebnisse	15
Diskussion	26
a) Möglichkeiten zur Erzeugung pulmonaler Hypertension im Tierexperiment	
b) Auswirkungen systemisch-pulmonaler Anastomosen auf die Lungenstrombahn	
c) Zur Genese der pulmonalen Hypertension	
d) Auswirkungen akuter aorto-pulmonaler Fisteln auf den Gesamtkreislauf	
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	35

EINLEITUNG

Die erste erfolgreiche Naht einer Stichverletzung des rechten Ventrikels durch L. Rehn 1896 bedeutet die Geburtsstunde der Chirurgie an einem Organ, vor dem die Chirurgen bislang eine geradezu abergläubische Scheu empfanden. Seither hat kaum ein Gebiet der Medizin eine solche Blüte erlebt, wie die Herzchirurgie. Mit der Entwicklung der Vervollkommenung des extrakorporalen Kreislaufs ist nun ein Stadium erreicht worden, in dem die Mehrzahl kongenitaler und erworbener Herzfehler operativ korrigiert werden können. Die wissenschaftliche Fragestellung auf dem Gebiet der cardiovasculären Chirurgie hat sich von rein technischer Seite immer mehr auf Probleme der operativen Anzeigestellung verlagert. So läßt sich die Operationsindikation nur mit Vorbehalt stellen, wenn es bei angeborenen oder erworbenen Herzfehlern infolge eines Kurzschlusses zwischen System- und Pulmonalkreislauf zu einer Steigerung des Lungengefäßwiderstandes gekommen ist. Schon mäßige Grade eines pulmonalen Hypertonus belasten Morbidität und Letalität von Herzeingriffen erheblich (Abb. 1), während bei der excessiven Form des pulmonalen Hypertonus in Gestalt des Eisenmenger-Syndroms operative Eingriffe eindeutig kontraindiziert sind (5, 26, 30, 69, 73, 76, 95).

Syst. Druck im rechten Ventrikel	Anzahl	Alter $\bar{m}$	Dekompensation		Re-Li Shunt > 10 %	Ges. Lungen- widerstand > 250 dyn ₅ sec. cm	Letalität	
			Anzahl	Alter $\bar{m}$			Anzahl	Prozent
Gruppe I (< 40 mmHg)	257	23	17	38	-	-	3	1,2
Gruppe II (40-70 mm Hg)	21	40	18	37	13	9	2	9,6
Gruppe III (> 70 mm Hg)	5	38	5	38	4	4	3	60,0

Abb. 1

Die Operationsletalität beim Vorhofseptumdefekt in Abhängigkeit vom Grad der pulmonalen Hypertension, an Hand von 283 Patienten aus dem Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik München (Nach Meisner).

DEFINITION UND FORMEN DER PULMONALEN HYPERTENSION

Überschreitet der systolische Druck in der Pulmonalarterie dauerhaft einen Wert von 30 mm Hg, so spricht man von pulmonaler Hypertension. In schweren Fällen kann der Druck im kleinen Kreislauf systemarterielles Niveau erreichen. Unter Berücksichtigung verschiedener Entstehungsmechanismen hat Wood (100) die pulmonale Hypertension wie folgt eingeteilt:

1. Passive pulmonale Hypertension

- a) postkapilläre Form
- b) praekapilläre Form

2. Aktive vasoocclusive pulmonale Hypertension

- a) obstruktive Form
- b) obliterative Form
- c) vasokonstriktive Form

3. Polygenetische pulmonale Hypertension

Die passive, postkapilläre pulmonale Hypertension geht mit einem erhöhten pulmonalen Venendruck einher. Sie wird in ihrer typischen Form bei der Mitralstenose beobachtet, tritt jedoch auch als Folge der verschiedensten Krankheitsbilder auf, die zu einer Drucksteigerung im Venensystem des kleinen Kreislaufs führen, so z. B. bei Linksdekompensation, Cor triatriatum und Lungenvenenthrombose.

Die praekapilläre, hyperkinetische Form der pulmonalen Hypertension tritt als Folge eines stark erhöhten Minutenvolumens des kleinen Kreislaufs auf, meist hervorgerufen durch große Links-Rechts-Shunts. Bei der reinen Form der hyperkinetischen pulmonalen Hypertension ist die Drucksteigerung ein durch hohes Durchströmungsvolumen verursachtes passives Phänomen.

Bei der aktiven, vasoocclusiven Form beruht die pulmonale Drucksteigerung auf einer Reduktion des Gesamtquerschnittes des Lungengefäßbettes. Wood unterteilt den aktiven, vasoocclusiven Typus weiter in eine obstruktive, eine obliterative und eine vasokonstriktive Form.

Die obstruktive pulmonale Hypertension, die akut, subakut oder chronisch

PHYSIOLOGIE UND FUNKTIONELLE ANATOMIE DES LUNGENKREISLAUFS

System- und Pulmonalkreislauf unterscheiden sich ganz wesentlich durch das vorherrschende arterielle Druckniveau. Bei gleichem Schlagvolumen beider Ventrikel besteht eine mittlere Druckdifferenz von 80-100 mm Hg zwischen Pulmonalis und Aorta. Beim Lungen- und Herzgesunden beträgt der Gesamtwiderstand der Lungenstrombahn 100-140 dyn sec cm⁻⁵ gegenüber 900-1000 dyn sec cm⁻⁵ im peripheren Kreislauf. Bei Zunahme des Herzminutenvolumens während körperlicher Arbeit sinkt der Lungengefäßwiderstand leicht ab. Der Pulmonalisdruck schwankt in einem engen Normbereich und liegt durchschnittlich bei 14 mm Hg. Er ist weitgehend unabhängig vom Herzzeitvolumen und nimmt auch bei Belastung kaum zu (17, 20, 32, 59, 86). So kann nach Untersuchungen von Hickham und Cargill das Herzzeitvolumen auf das Zwei- bis Dreifache ansteigen ehe sich bei Kreislaufgesunden eine signifikante Drucksteigerung in der Pulmonalarterie bemerkbar macht. Daraus ergibt sich, daß der Lungenkreislauf über enorme Reservekapazität verfügen muß. In Abb. 2 ist die von Borst und Mitarbeitern erhaltene Druckstromstärkebeziehung eines in situ perfundierten Lungenflügels dargestellt. Mit steigendem Pulmonalisdruck nimmt der Lungen-

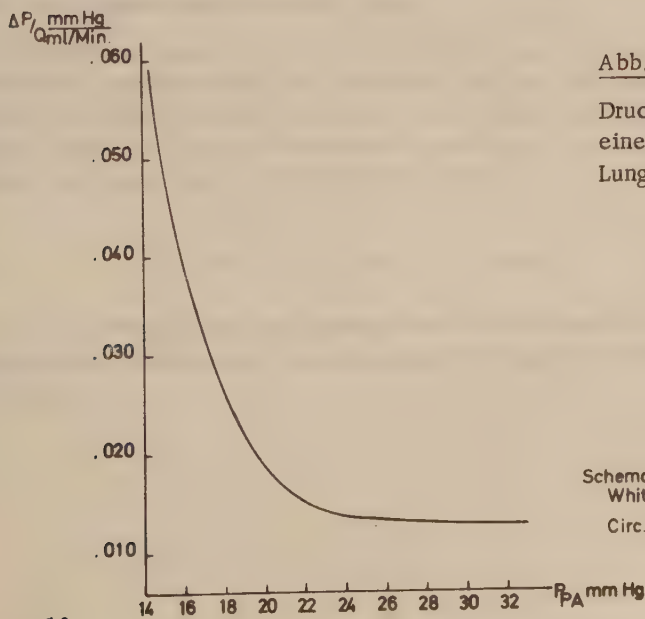


Abb. 2

Druckstromstärkebeziehung
eines in situ perfundierten
Lungenflügels beim Hund.

Schematisiert nach Borst, McGregor,
Whittenberger u. Berglund
Circ. Research IV:393, 1956

verlaufen kann, ist meist eine Folge massiver Embolisierung oder Thrombosierung des Lungengefäßbettes. Auch ausgedehnte Ligaturen von Pulmonalis-ästen, wie z. B. bei der Pneumonektomie können einen pulmonalen Hochdruck vom obstruktiven Typus bewirken.

Die obliterative Form mit Gefäßveränderung im Sinne einer fortschreitenden Sklerosierung stellt die entscheidende Spätkomplikation der Shunt-Vitien und der chronischen Lungenstauung dar.

Eine vasokonstriktive pulmonale Hypertension kann durch eine Reihe pharmakologischer Einwirkungen (Catecholamine, Serotonin, Pitressin) erzeugt werden (11, 35, 63). Ebenso führt chronische alveoläre Hypoxie zu einer Zunahme des Lungengefäßwiderstandes (Liljestrand und Euler 1948).

Nur in den seltensten Fällen liegt dem Hochdruck im kleinen Kreislauf nur eine dieser Ursachen zugrunde. Zumeist handelt es sich um ein Mischbild aus mehreren dieser Komponenten. Wood spricht dann von polygenetischer pulmonaler Hypertension, einer Mischung von hyperkinetischen, obliterativen und vasokonstriktiven Ursachen.

gefäßwiderstand zunächst stark ab, um bei Werten über 25 mm Hg konstant zu werden. Das Lungengefäßbett beantwortet somit zunächst jede Steigerung des Pulmonalisesdruckes mit einer erheblichen Zunahme des Gefäßquerschnittes. Wird der Pulmonalisesdruck weiter erhöht, so erreicht das Gefäßbett die Grenzen seiner Distensibilität.

Dieses vom peripheren Widerstand abweichende Verhalten findet seinen Niederschlag in der Architektur des pulmonalen Gefäßbettes.

Im großen Kreislauf liegen zwischen linkem Herzen und Peripherie zwei funktionell und morphologisch verschiedene Abschnitte, das Speichersystem der großen elastischen Arterien und das Verteilersystem der mittleren und kleineren muskulären Arterien bis in das Gebiet der Arteriolen hinein (45). Während durch die glatte Gefäßmuskulatur am elastischen System die Höhe des systolisch-diastolischen Druckes variiert werden kann, haben die muskulären Arterien je nach Drosselungsgrad Einfluß auf den Strömungswiderstand der Peripherie. Im kleinen Kreislauf fehlt das Gebiet der mittleren muskulären Arterien. Bis herab zu einem Kaliber von 1 mm Durchmesser handelt es sich um elastische Arterien vom Bau der Aorta, die lediglich zu einer tonischen Spannungsregulierung der Gefäßwand befähigt sind (Brenner, Wagner, v. Hayek). Lediglich der kurze muskuläre Gefäßabschnitt mit den kleinen Arterien und Arteriolen ist auf Grund seines anatomischen Baus zu einer Engerstellung des Gefäßlumens und somit einer Erhöhung des Lungenstrombahnwiderstandes eingerichtet (45, 94).

Nach Lanari und Agrest verfügt nur der relativ kurze Gefäßabschnitt der muskulären Lungenarterien und -arteriolen über eine entsprechende Dehnbarkeit, die geeignet wäre, zusätzlich zur Eröffnung der Reservekapillaren einen Anstieg des Zirkulationsvolumens abzufangen. Da die Stromstärke jedoch nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz

$$i = \frac{(p_1 - p_2) \cdot r^4}{l \cdot M} \cdot \text{konst.}$$

mit der 4. Potenz des Radius in proportionaler Beziehung steht, führt schon eine geringe Änderung des Radius zu einer deutlichen Veränderung der Durchströmung.

FRAGESTELLUNG

Die wissenschaftliche Erforschung des pulmonalen Hochdrucks ist bisher insofern lückenhaft geblieben, als es nicht gelungen ist, pulmonale Hypertension der bei herzkranken Menschen beobachteten Form am Modell, das heißt am Experimentaltier zu erzeugen. Die vorliegende Arbeit stellt einen Versuch dar, durch Schaffen großer systemisch - pulmonaler Kommunikationen einen Hochdruck im Lungenkreislauf hervorzurufen und dessen Fortschreiten durch Messen geeigneter hämodynamischer Größen zu erfassen. Die Arbeit ist Teil eines umfassenderen Programmes, das sich mit der Frage der Reversibilität der pulmonalen Hypertension und speziell mit dem Problem der durch extrakorporale Zirkulation hervorgerufenen Lungenschädigung bei Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus befaßt. Die Kernfragen dieser Arbeit sind:

1. Kann durch chronisches Aufrechterhalten großer systemisch-pulmonaler Kommunikationen beim erwachsenen Tier pulmonale Hypertension erzeugt werden ?
 - a) Kommt es im Laufe der Zeit zu einer echten Widerstandssteigerung der Lunge ?
 - b) Welche Zeiträume sind zur Erzeugung progredienter pulmonaler Hypertension nötig ?
2. Welche Auswirkungen zeigen akute systemisch-pulmonale Fisteln auf den Kreislauf ?

METHODIK

46 erwachsene Hunde beiderlei Geschlechts, mit einem Gewicht zwischen 15 und 35 kg wurden zu unseren Versuchen herangezogen. Die Narkose wurde mit 25 - 30 mg Barbiturat pro Kilogramm Körpergewicht eingeleitet. Nach Relaxierung und endotrachealer Intubation wurden die Tiere an der Starlingpumpe beatmet. Der Brustkorb wurde unter sterilen Bedingungen im Bett der vierten Rippe eröffnet. Alsdann erfolgte die Eröffnung der Pleura. Zur Mobilisierung des linken Lungenunterlappens wurde das Ligamentum pulmonale stumpf gelöst. Um einer Atelektasenbildung vorzubeugen, wurde die Lunge in einem Abstand von je 5 min. gebläht.

Die Präparation der Arteria subclavia bis zu ihrer Aufzweigung in der Thoraxkuppe bereitete keine technischen Schwierigkeiten. Hierbei wurden sämtliche Nebenäste bei erhaltenem Blutstrom in der Arteria subclavia unterbunden. Die Arteria mammaria wurde etwa einen Zentimeter distal ihres Ursprungs abgesetzt, um einen möglichst langen Gefäßstumpf zum späteren Einführen des Druckmeßkatheters zu gewinnen. Unter Sicherung durch eine atraumatische Gefäßklemme wurde die Arteria subclavia hoch in der Thoraxkuppe abgetragen und der distale Stumpf doppelt ligiert. Anschließend erfolgte die Präparation der Lappenarterie bis in das Lungengewebe hinein, um für die Anastomose einen hinreichend langen Gefäßstumpf zu gewinnen. Sodann wurde die Lobärarterie unmittelbar an ihrem Abgang vom Pulmonalishauptstamm ligiert und abgesetzt.

Die End zu Endvereinigung beider Gefäße erfolgte mit Hilfe des russischen Gefäßnähhapparates nach Androssow. Um einen durch das Herunterschlagen entstehenden Knick auszugleichen, wurde die Arteria subclavia jeweils um ca. 180 Grad nach dorsal um ihre Achse gedreht. Die Anastomose wurde stets so groß wie möglich gestaltet. Die durch den Gefäßnähhapparat vorgegebenen Größen schwankten zwischen 4,1 und 6,6 mm Durchmesser. Gewöhnlich betrug der Anastomosendurchmesser um 5 mm. Vor und nach Anlegen des Shunt wurden die Drucke in der Pulmonalarterie, Lappenarterie, dem linken Vorhof und in der Aorta ascendens gemessen. Zudem wurde durch den erhaltenen Stumpf der Arteria mammaria interna ein dünner Teflonkatheter bis zu 12 cm in die Lungenperipherie vorgeschoben und bei offenem Shunt eine Katheterrückzugskurve durch die Anastomose bis in die Arteria subclavia gewonnen. Bei der Operation auftretende Blutverluste wurden quantitativ mit Plasmaexpandern ausgeglichen.

Die Druckmessung erfolgte mittels eines elektromagnetischen Druckwandlers vom Typ Statham P 23, dessen Ausschläge an einem Hellige - 6 Kanal

Direktschreiber registriert wurden. Die Drucktransmission erfolgte durch Polyaethylkatheter von 80 cm Länge und einem Lumen von 1 mm, die mit Kochsalzheparinlösung gefüllt waren und eine Eigenfrequenz von 35 Hz aufwiesen. Die Druckkammern wurden stets genau auf Vorhofniveau einreguliert. Bei einigen Versuchen gelang es mit elektromagnetischen Strömungsmessern Simultanbestimmungen des Zeitvolumens der Aorta ascendens und des systemisch-pulmonalen Kurzschlusses durchzuführen.

Die Arteria subclavia wurde bei 36 Hunden mit der linken Lungenunterlappenarterie anastomosiert, während sie bei 10 Tieren mit der Arterie des linken Oberlappens verbunden wurde. Die technische Durchführung dieser Anastomose war prinzipiell dieselbe wie am linken Unterlappen. Schwierigkeiten ergaben sich jedoch bisweilen durch die geringe Länge der Oberlappenarterie. In solchen Fällen behalf man sich durch trichterförmiges Ausschneiden der Oberlappenarterie aus dem Pulmonalishauptstamm, womit ein ausreichend langes und weitlumiges Stück zur Anastomosierung verfügbar wurde. Die Schnittstelle an der Pulmonalarterie wurde mit atraumatischer Seide versorgt.

In Abständen von jeweils einem halben Jahr nach dem Eingriff wurden die Tiere in leichter Barbiturat-Relaxantiennarkose und endotrachealer Intubationsbeatmung mit Luft-Sauerstoffgemisch rekatheterisiert und eine Druckrückzugskurve von der Lungenperipherie durch den Shunt bis in den Aortenbogen gewonnen. Hierzu wurde nach der von Seldinger angegebenen Methode unter Kontrolle mit einem Röntgensichtgerät ein englumiger und mit mehreren Seitenöffnungen versehener Teflonkatheter durch das Subclaviaostium bis in die Lungenperipherie vorgeschoben.

Ein Jahr nach dem Anlegen des Shunt ligierten wir bei 6 Tieren mit Ausnahme einer einzigen Segmentarterie alle Arterien des linken Lungenunterlappens, um so durch radikale Einschränkung des lobären Gefäßbettes den Druck im verbleibenden Segment anzuheben.

Bei der Shuntoperation wurden allen Tieren vor Eröffnung der Anastomose Kontrollbiopsien aus der Lunge zur Anfertigung histologischer Schnittpräparate entnommen. Ebenso entnahmen wir bei der oben erwähnten Ligatur einzelner Segmentarterien Gewebsstücke aus der Lunge zur histologischen Untersuchung.

ERGEBNISSE

46 Hunde wurden insgesamt zu unseren Versuchen herangezogen. Von den 36 Tieren mit Anastomose zum linken Lungenunterlappen überlebten 13 langfristig, zum Teil mehrere Jahre. 12 Tiere kamen in der ersten postoperativen Periode ad exitum, wobei in den meisten Fällen, wie Abb. 3 zeigt, Lungenödem die Todesursache war. Die restlichen Tiere verloren wir zu-
meist an Infektion, während wir eine Thrombosierung der Nahtstelle in kei-
nem Falle als Todesursache nachweisen konnten.

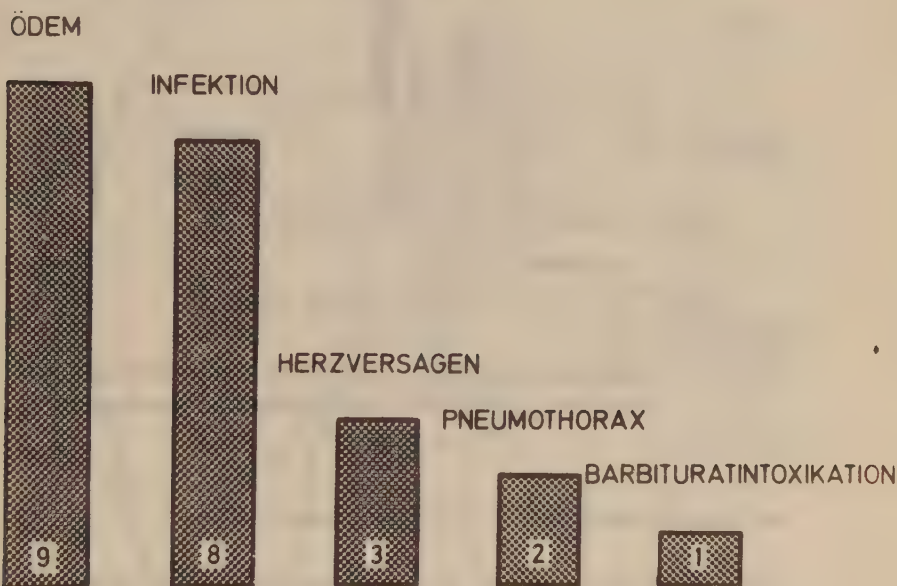
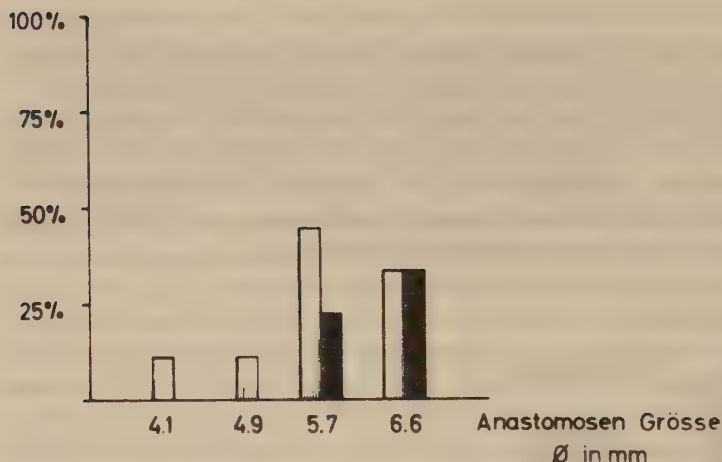


Abb. 3 Todesursachen von 23, nach Anastomose zum linken Lungen-
unterlappen verstorbenen Tieren

Aus der auf Seite 16 folgenden Abb. 4 ist ersichtlich, daß sich das Auftreten von Lungenödem in einer bestimmten Relation zum Anastomosendurchmesser zeigt. Die Anzahl der an Lungenödem verstorbenen Tiere steigt mit zu-
nehmender Shuntgröße an. Bei einem Anastomosendurchmesser von 6,6 mm verloren wir sämtliche Tiere an Ödem des Unterlappens. Betrug der Durch-
messer 5,7 mm, verloren wir immerhin noch 50 Prozent der Tiere, während wir bei kleineren Fisteln von 4,1 bzw. 4,9 mm Durchmesser keines der Tiere



100% = Gesamtzahl der operierten Tiere

□ Operierte Tiere

■ An Lungenödem gestorbene Tiere

Abb. 4 Operationsletalität bei Anastomose zum linken Lungenunterlappen in Abhängigkeit vom Anastomosendurchmesser

an Ödem des entsprechenden Lungenlappens einbüßen.

Eine Katheterrückzugskurve, die nach systemischer Fistel zum linken Unterlappen gewonnen wurde, ist in Abb. 5 dargestellt. Der Pulmonalisdruck innerhalb der Lunge liegt bei 32 mm Hg. Unmittelbar distal der Anastomose passiert der Katheter eine Zone sehr starker Turbulenz, in der niedrige und zum Teil negative Drucke gemessen werden. Proximal der Anastomose, d. h. in der Arteria subclavia liegt Systemdruck vor, der bei weiterem Rückzug bis in den Aortenbogen nur noch geringfügig zunimmt. Es sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß der akute Druckabfall distal der Anastomose nicht auf einer Stenosierung der Nahtstelle beruht.

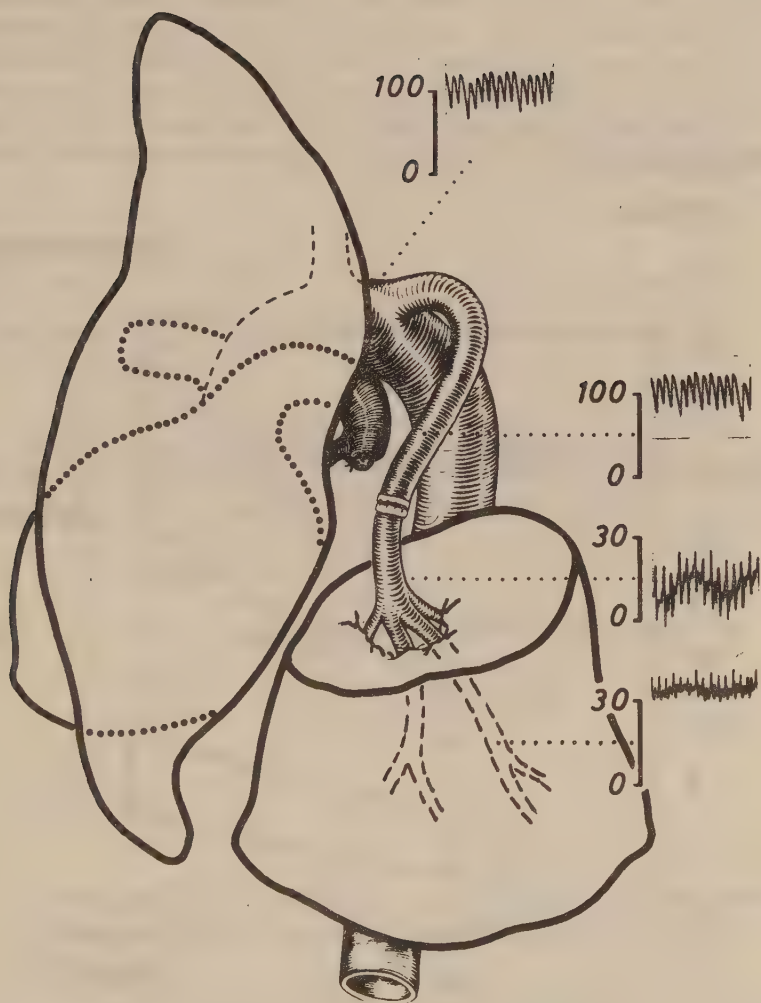


Abb. 5

Druckverhältnisse in einer Anastomose zwischen Arteria
subclavia und linker Unterlappenarterie

P_{PA} bzw. LA
mm Hg

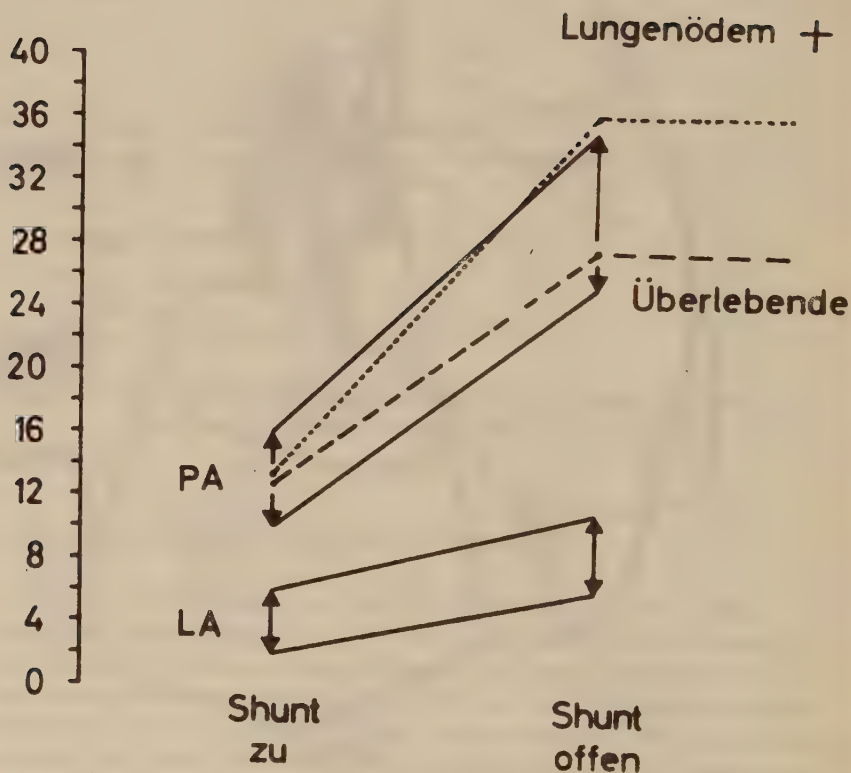


Abb. 6

Systolische und diastolische Druckwerte von linker Unterlappenarterie und linkem Herzvorhof bei 32 Versuchstieren vor und nach Öffnen der Anastomose. Die Abbildung zeigt zugleich den mittleren Pulmonalisdruk der an Lungenödem verstorbenen und überlebenden Hunde.

Die gemittelten systolischen und diastolischen Druckwerte in linker Unterlappenarterie und linkem Herzvorhof bei 32 Versuchstieren vor und nach Öffnen der Fistel sind in Abb. 6 dargestellt. Der Druck in der linken Unterlappenarterie nimmt in ungleich stärkerem Ausmaß zu, als der linksatriale Druck und erreicht mit 35/25 mm Hg mehr als das Doppelte des Kontrollwertes. Die Abbildung zeigt weiterhin die Pulmonalisdruke der überlebenden und an Lungenödem verstorbenen Tiere. Es ist ersichtlich, daß der Druck der verstorbenen Tiere deutlich höher liegt, als derjenige der überlebenden Hunde.

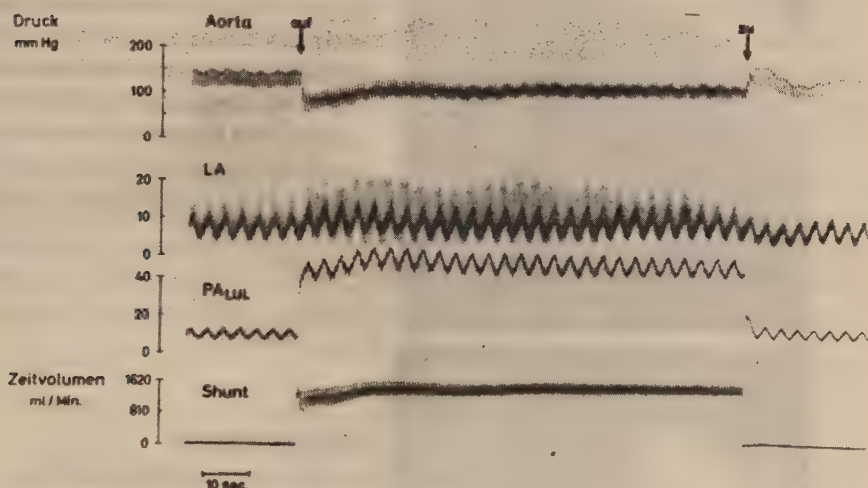


Abb. 7 Hämodynamische Veränderungen nach Öffnen und Schließen einer großen Anastomose zwischen Arteria subclavia und linker Unterlappenarterie

Die hämodynamischen Veränderungen nach plötzlichem Öffnen des Shunt sind in Abb. 7 an Hand eines typischen Versuches dargestellt. Der Aortendruck sinkt zunächst akut um 30 Prozent ab. Nach einer kurzen Erholungspause stellt sich ein "steady state" ein, ungefähr 10 Prozent unter dem Ausgangswert. Gleichzeitig nimmt die Herzfrequenz um etwa das Doppelte zu. Der linke Vorhofdruck steigt an, als Zeichen einer vermehrten Volumenbelastung des linken

Ventrikels und des gesteigerten venösen Angebotes von Seiten des kleinen Kreislaufs. Der ursprünglich bei 10 mm Hg liegende Pulmonalisdruk stellt sich nach Öffnen der Fistel auf 40 mm Hg ein. Das Stromvolumen des Shunt betrug etwa 1,3 Liter/min., so daß den linken Unterlappen nun annähernd dreimal soviel Blut, wie unter Normalbedingungen durchströmte.

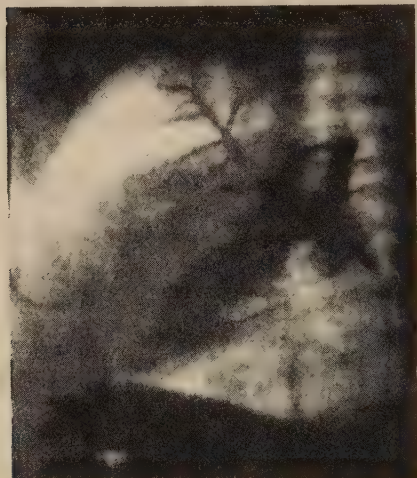


Abb. 8

Röntgenkinematographische Darstellung einer Anastomose zwischen Arteria subclavia und linkem Lungenoberlappen, nach Katheterisierung des Shunts von der Arteria femoralis aus. Man sieht den in der Aorta liegenden Herzkatheter, durch den ein dünner Teflonkatheter über das Subclaviaostium in den Shunt vorgeschoben wurde.

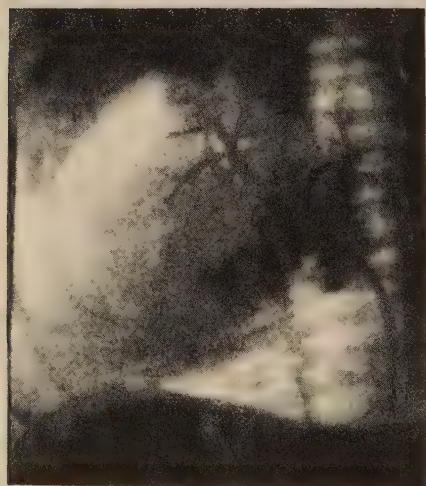


Abb. 9

Nach einem Zeitintervall von 0,6 Sekunden sieht man deutlich die Füllung der Lungenvenen, während aus dem Anfangsteil der Anastomose das Kontrastmittel bereits abgeflossen ist.

(Aufnahmetechnik:

400 Bilder/Sekunde bei intermittierendem Filmtransport, Spannung: 50 kV)

Von den 10 Tieren mit Anastomose zum linken Lungenoberlappen verstarben 9 unmittelbar nach der Operation an fulminant verlaufendem Lungenödem. Bei dem einzigen länger überlebenden Tier gelang es uns, eine

röntgenkinematographische Darstellung der Fistel durchzuführen⁺⁾, wodurch die einwandfreie Durchgängigkeit der Fistel gesichert werden konnte (Abb. 8 und 9).

Die bei Katheterrückzugskurve nach systemischer Fistel zum linken Oberlappen ermittelten Druckwerte zeigt Abb. 10. Da die Oberlappenarterie unmittelbar nach ihrem Abgang vom Pulmonalishauptstamm die einzelnen Segmentarterien abgibt, war es nicht möglich, den Druckmeßkatheter weiter als ca. 2 cm in die Lungenperipherie vorzuschieben. Der Druck in der Lunge betrug unmittelbar distal der Anastomose 50 mm Hg. Ob dies als tatsächlicher Druck im Oberlappengefäßbett angesehen werden darf, bleibt dahingestellt. Eine Zone der Turbulenz mit niedrigen oder gar negativen Drucken, wie dies bei den Fisteln zum Unterlappen die Regel ist, ließ sich bei unseren Versuchen in keinem Falle nachweisen. Unmittelbar proximal der Anastomose lag Aorten-

In Abb. 11 und Tabelle 1 sind die zu verschiedenen Zeiten gemessenen Pulmonaldrucke langfristig überlebender Tiere dargestellt. Wie aus der graphischen Darstellung ersichtlich, steigt unmittelbar nach Öffnen der Fistel der integrierte, mittlere Pulmonaldruck in jedem Versuch steil an. Sechs Monate später hat der Druck bei zwei Tieren weiter zugenommen, während bei den restlichen

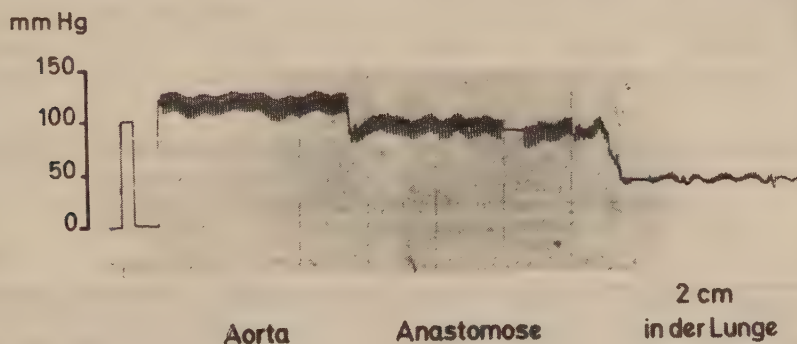


Abb. 10

Katheterrückzugskurve bei selektiver Fistel zum linken Lungenoberlappen, unmittelbar nach Öffnen der Anastomose.

^{+) Diese Aufnahmen entstanden in Zusammenarbeit mit Herrn Priv. Doz. Dr. K. Bühlmeier. Für sein freundliches Entgegenkommen bin ich ihm zu Dank verpflichtet.}

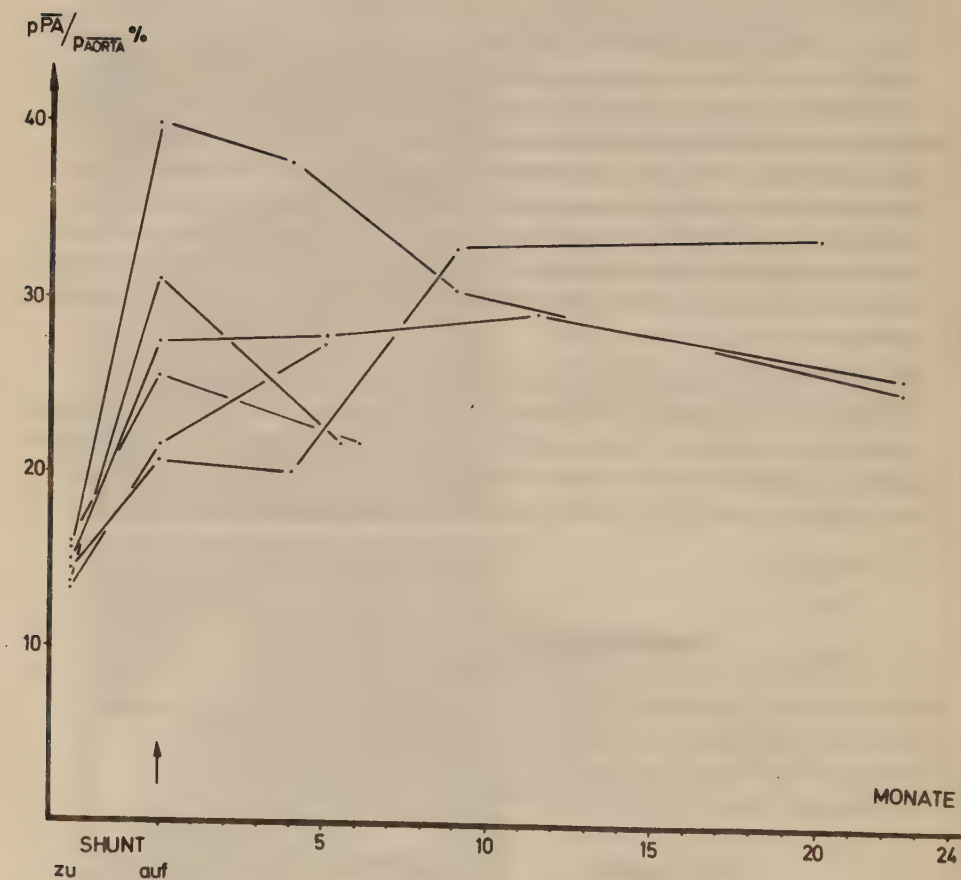


Abb. 11

Die zu verschiedenen Zeiten ermittelten Pulmonalisdruclce langfristig überlebender Tiere im Verlaufe zweier Jahre.

Versuch Nr.	Größe der Anastom.	vorher	Pulmonalisdruk nach Öffnung	1. Rekath.	2. Rekath.
I		14/12	25/20	28/23	28/25
II		18/12	45/30	30/24	26/19
III		12/10	28/23	38/32	26/19
IV	5.7	14/6	30/25	40/35	25/20
V		18/13	22/18	42/36	
VI	5.7	18/12	28/23	50/26	50/30
X	5.7	18/12	30/25	30/22	33/27
XI	4.9	14/8	23/18	30/25	29/26
XII	4.9	14/10	47/37	45/32	35/30
XIII	4.1	14/8	22/18	30/26	22/19

Tabelle 1 Zusammenstellung der Pulmonalisdrukke langfristig überlebender Tiere vor und nach Öffnen der Anastomose, sowie bei Rekatheterisierung in Abständen von jeweils einem halben Jahr.

Hunden eine signifikante Drucksteigerung fehlt. Auch die Rekatheterisierung der Fistel nach Verlauf eines bzw. zweier Jahre erbringt nur bei zwei Tieren einen signifikanten Druckanstieg, während sich bei allen übrigen Tieren eine Abnahme des mittleren Pulmonalisdrukkes eingestellt hat, bisweilen sogar unter den unmittelbar nach Eröffnen des Shunts gemessenen Wert.

Die Verringerung des lobären Gefäßbettes durch teilweise Unterbindung der einzelnen Segmentarterien erbringt, wie Abb. 12 zeigt, zum erstenmal während der Versuchsserie systemarterielle Drucke in der Fistel. Wie bei den Anastomosen zum Gefäßbett des Oberlappens, zeigte sich auch hier keine

Zone der Turbulenz an der Nahtstelle, Interessanterweise verloren wir keines der Tiere an Lungenödem. Zwei Tiere verstarben infolge dieses Eingriffes an chirurgischen Komplikationen. Sechs Monate nach der Unterbindung bestand bei zwei Tieren immer noch Systemdruck in der Lunge. Das nach

$\frac{p_{PA}}{p_{AORTA}} \%$

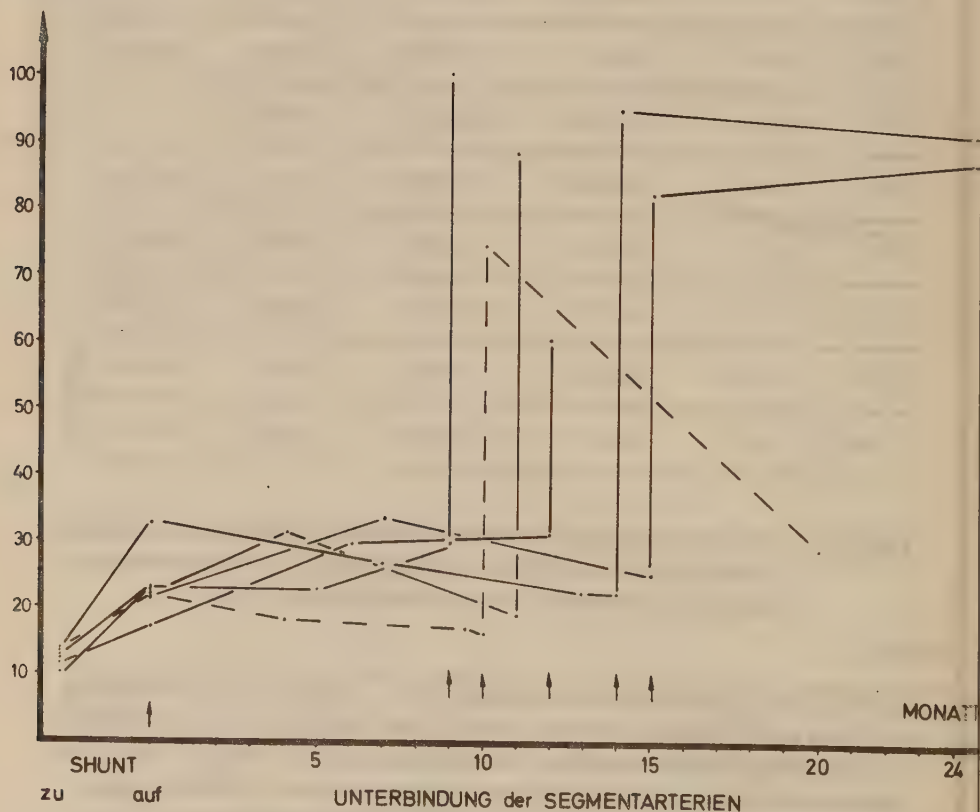


Abb. 12

Druckverhalten einer systemischen Fistel zum linken Lungenunterlappen nach radikaler Einschränkung des Gefäßbettes durch Ligatur einzelner Segmentarterien.

Versuch Nr.	Größe der Anastom.	vorher	Pulmonalisdruk nach Öffnung	1. Rekath.	2. Rekath.
I		14/12	25/20	28/23	28/25
II		18/12	45/30	30/24	26/19
III		12/10	28/23	38/32	26/19
IV	5.7	14/6	30/25	40/35	25/20
V		18/13	22/18	42/36	
VI	5.7	18/12	28/23	50/26	50/30
X	5.7	18/12	30/25	30/22	33/27
XI	4.9	14/8	23/18	30/25	29/26
XII	4.9	14/10	47/37	45/32	35/30
XIII	4.1	14/8	22/18	30/26	22/19

Tabelle 1 Zusammenstellung der Pulmonalisdrukke langfristig überlebender Tiere vor und nach Öffnen der Anastomose, sowie bei Rekatheterisierung in Abständen von jeweils einem halben Jahr.

Hunden eine signifikante Drucksteigerung fehlt. Auch die Rekatheterisierung der Fistel nach Verlauf eines bzw. zweier Jahre erbringt nur bei zwei Tieren einen signifikanten Druckanstieg, während sich bei allen übrigen Tieren eine Abnahme des mittleren Pulmonalisdrukkes eingestellt hat, bisweilen sogar unter den unmittelbar nach Eröffnen des Shunts gemessenen Wert.

Die Verringerung des lobären Gefäßbettes durch teilweise Unterbindung der einzelnen Segmentarterien erbringt, wie Abb. 12 zeigt, zum erstenmal während der Versuchsserie systemarterielle Drucke in der Fistel. Wie bei den Anastomosen zum Gefäßbett des Oberlappens, zeigte sich auch hier keine

Zone der Turbulenz an der Nahtstelle, Interessanterweise verloren wir keines der Tiere an Lungenödem. Zwei Tiere verstarben infolge dieses Eingriffes an chirurgischen Komplikationen. Sechs Monate nach der Unterbindung bestand bei zwei Tieren immer noch Systemdruck in der Lunge. Das nach

$\frac{p_{\overline{PA}}}{p_{AORTA}} \%$

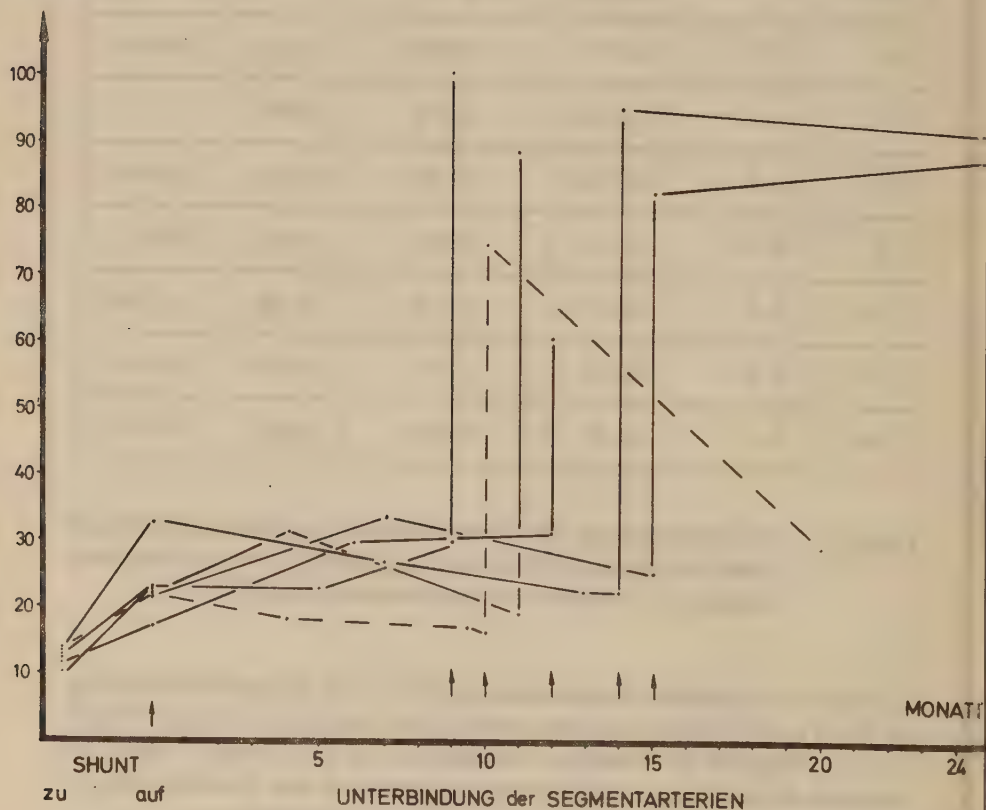


Abb. 12

Druckverhalten einer systemischen Fistel zum linken Lungenunterlappen nach radikaler Einschränkung des Gefäßbettes durch Ligatur einzelner Segmentarterien.

durch supralvalvuläre Stenosierung der Mitralklappe (Jaques und Hyman 1959) möglich ist, bewirkt zwar Zunahme des Pulmonalisdrukkes, aber eine Widerstandssteigerung im Lungenkreislauf wurde von diesen Autoren nicht nachgewiesen. Blalock und Levy, die wohl als erste nach Reproduktion von Shuntvitien im Tierexperiment das Druckverhalten der Lungenarterie untersuchten, fanden keinen signifikanten Druckanstieg. Zahlreiche Forschergruppen setzten diese Versuche fort, wobei es nur in wenigen Fällen und nur unter ganz bestimmten Bedingungen gelang, pulmonale Hypertension hervorzurufen (13, 22, 23, 42, 48, 68, 78, 80).

In Fortführung dieser Arbeiten versuchten wir durch Anlegen besonders großer systemisch-pulmonaler Shunts beim Hund progressive pulmonale Hypertension auszulösen. Dieses Vorgehen schien uns insofern geeignet, als die hierbei geschaffenen hämodynamischen Veränderungen annähernd denen entsprechen, wie sie bei bestimmten kongenitalen Kurzschlußleiden vorliegen. Ein weiterer Vorzug dieser Methode scheint uns darin zu liegen, daß jeweils nur Teile der Lunge in den Versuch einbezogen werden. Durch diesen Lungenabschnitt kann einerseits ein erheblich größeres Shuntvolumen fließen, während andererseits die restlichen, unveränderten Lungenabschnitte zu späteren Kontrolluntersuchungen verwendet werden können.

Welche Auswirkungen zeigen sich nach großen systemisch-pulmonalen Anastomosen an der Lungenstrombahn ?

Muller und Dammann legten in mehreren Versuchsserien bei Hunden systemische Fisteln zum linken Lungenoberlappen an (22, 23, 78) und konnten bei einigen Tieren Pulmonalisdrukke von annähernd Systemniveau etablieren. Nur die Hunde mit der größten initialen Drucksteigerung entwickelten progrediente pulmonale Hypertension. Sie folgerten, daß nur das Einwirken des vollen systemarteriellen Druckes auf die Lungenstrombahn einen Anstieg des peripheren Lungengefäßwiderstandes zur Folge habe. Umgekehrt müsse eine Dämpfung der Druckamplitude durch "Bündelung" der pulmonalen Ausflußbahn den Mechanismus fortschreitender Gefäßschädigung durchbrechen und eine beginnende Widerstandserhöhung rückgängig machen können (9, 24).

Dem entgegen zeigen unsere Versuche, daß eine Anhebung des Pulmonalisdrukkes auf Systemniveau vom erwachsenen Tier nicht toleriert wird. Bei einer Anastomose zwischen Arteria subclavia und dem relativ kleinen Gefäßbett des linken Oberlappens kann zwar systemarterieller Druck in der Lunge entstehen. Ein sofort verfügbarer Schutzmechanismus gegen eine solche Druckbelastung konnte bei unseren Versuchen jedoch nicht festgestellt werden.

Die Gefäße halten dieser Belastung nicht stand und werden schwer geschädigt, so daß das Tier schließlich an Ödem, bzw. Infarzierung des betreffenden Lungenlappens zu Grunde geht.

Wie lassen sich diese unterschiedlichen Versuchsergebnisse erklären ?

Nach unseren Untersuchungen sind Druckbestimmungen mittels Nadelpunktion an der Anastomose, wie sie von Muller und Dammann durchgeführt wurden, methodisch suspekt. Es fragt sich, ob die Befunde dieser Autoren wirklich den Druck in der Lunge, oder nicht nur den Druck an, bzw. vor der Anastomose wiedergeben. Exakte Druckbestimmungen erhält man unserer Erfahrung nach nur mittels eines englumigen und mit mehreren Seitenöffnungen versehenen Katheters, der weit in der Lungenstrombahn liegt.

Bei einer Anastomose der Armarterie mit dem, im Vergleich zum Oberlappen annähernd dreimal so großen Gefäßsystem des linken Unterlappens, zeigt es sich, daß das Shuntvolumen in keinem Falle ausreicht, um in der Lunge auch nur annähernd systemarterielle Drucke entstehen zu lassen. Abhängig vom Anastomosendurchmesser und somit der Größe des Shuntvolumens stellt sich ein mehr oder weniger starker Druckanstieg im anastomosierten Gefäßsystem ein. Überschreitet der Druck eine kritische Grenze von 40 mm Hg, also gut das Doppelte des Ausgangswertes, so erliegen die Tiere gewöhnlich in der ersten postoperativen Periode einem Ödem des anastomosierten Lappens. Dieser Befund, der in Einklang mit den Ergebnissen von Ferguson und Mitarbeitern (35) steht, erscheint nicht weiter ungewöhnlich, wenn man bedenkt, daß eine Steigerung des Lungenvenendruckes auf ähnliche Höhe stets Lungenödem hervorruft. Er weist auf den, im Vergleich zu den Lungenkapillaren besseren Schutz der Systemkapillaren hin, bedingt durch die vorgeschalteten, stärker tonisierten Systemarteriolen.

Bleibt der Pulmonaldruck knapp unterhalb der kritischen Grenze und ist das Shuntvolumen auf das zwei- bis dreifache der Norm angestiegen, so sind die günstigsten Voraussetzungen für das Entstehen einer progredienten pulmonalen Widerstandssteigerung gegeben (13). Doch auch hier ist ein über die nächsten Monate und Jahre ansteigender Pulmonaldruck keineswegs die Regel. So zeigt sich beim Rekatheterisieren des Shunt in Abständen von jeweils sechs Monaten ein eigenartiges Verhalten des Pulmonaldruckes. Während sich nach sechs Monaten ein mittlerer Druckanstieg von 5 - 10 mm Hg gegenüber dem, unmittelbar nach Eröffnen des Shunt gemessenen Druck einstellt, sinkt der Druck im folgenden halben Jahr bei den meisten Tieren um annähernd denselben Betrag wieder ab, zum Teil sogar unter den unmittelbar bei Öffnen der Anastomose gemessenen Wert. Es ist zu diskutieren, ob dieses Druckver-

halten der Pulmonalisstrombahn, das auch Barnes nach Stenosierung des Lungenvenenabflusses beobachtete, auf zunehmende Eröffnung pulmonaler Reservekapillaren zurückzuführen ist, oder ob einfach Art und Einwirkungsdauer des für das Entstehen progredienter Widerstandserhöhung nötige, adäquaten Reizes nicht ausgereicht haben.

Während bei der Anastomosenoperation Druckwerte über 40 mm Hg nicht toleriert wurden, zeigte keines unserer Tiere, bei denen im Verlaufe eines zweiten Eingriffs mehrere Segmentarterien des anastomisierten Lappens unterbunden wurden, Zeichen eines Ödems, obwohl die Drucke im restlichen Segment auf über 100 mm Hg anstiegen. Es gelang uns bei diesen Tieren nicht, nur systemarteriellen Druck im Restsegment zu erzeugen, sondern darüber hinaus schien der Shunt in der Folge weiter abzunehmen, was sich als Zunahme des Lungengefäßwiderstandes deuten läßt. Der Schluß liegt nahe, daß die Lunge ein gewisses Anpassungsvermögen besitzt, falls ein hinreichend großer Shunt mit mäßig erhöhtem Pulmonalisdruck längere Zeit bestanden hat. Das vermehrte Zirkulationsvolumen scheint adaptive Vorgänge an den Lungengefäßen auszulösen, die das Einschlagen des vollen arteriellen Druckpulses erlauben, ohne daß tödliches Lungenödem die Folge ist.

Wie sich auch in unseren Versuchen zeigt, toleriert die erwachsene Lunge Druckerhöhungen ihres Gefäßsystems nur innerhalb eines schmalen Bereichs. Es lag daher nahe, große systemisch-pulmonale Anastomosen bei sehr jungen Tieren anzulegen. Während des Fötallebens ähneln die kleinen Lungenarterien und Arteriolen hinsichtlich der Struktur ihrer Gefäßwand entsprechenden systemarteriellen Gefäßen. Im Verlauf des ersten Trimenons erfolgt dann unter Rückbildung der elastischen und muskulären Anteile der Gefäßwand die physiologische Umwandlung der fötalen, kleinen Lungenarterien und Arteriolen zum weitlumigen, dünnwandigen Lungengefäß (19, 82, 84). Auch während der Involution sind die Lungengefäße des Neugeborenen eindeutig steifer als im erwachsenen Zustand und reagieren sehr stark auf vasokonstriktorische Einwirkungen (Lucas und Mitarbeiter). Wie aus den Befunden von Class und Mitarbeitern, die bei jungen Tieren systemisch-pulmonale Anastomosen anlegten, hervorgeht, toleriert das unausgereifte Gefäßbett junger Tiere den vollen systemarteriellen Druck. Darüber hinaus stellen sich bei Fortbestehen des pulmonalen Hochdrucks im Verlaufe weniger Wochen schwere histologische Veränderungen im Sinne zunehmender Mediahypertrophie und Intimaproliferation kleiner Lungengefäße ein.

Welche Aussage lassen diese Befunde hinsichtlich der Genese der pulmonalen Hypertension zu ?

Von den anfangs diskutierten, zahlreichen Faktoren, die geeignet sein können, pulmonale Hypertension hervorzurufen, kommen bei unseren Versuchen mit großer Wahrscheinlichkeit nur zwei in Betracht: Das erhöhte Zirkulationsvolumen, sowie Druckerhöhung im Lungenkreislauf.

Nun zeigen gerade die Tiere mit Anastomose zum Gefäßsystem des Lungenunterlappens keine signifikante Widerstandszunahme der Lungenstrombahn, obwohl bei ihnen das Shuntvolumen besonders hoch war und in der Regel das zwei- bis dreifache der Norm betrug. In diesem Zusammenhang verdient auch die klinische Beobachtung Interesse, daß Vorhofseptumdefekte vom Ostium - Sekundum - Typ, die mit die größten Links - Rechts Shunts verursachen, sehr selten und nur in höherem Lebensalter durch eine pulmonale Drucksteigerung kompliziert sind. Dies läßt den Schluß zu, daß zusätzlich zum erhöhten Zirkulationsvolumen noch andere Faktoren vorhanden sein müssen, falls fortschreitende pulmonale Hypertension entstehen soll.

Unsere Versuche zeigen außerdem, daß das Lungengefäßsystem erwachsener Tiere einer akuten Drucksteigerung auf Systemhöhe nicht standhält. Andererseits weiß man jedoch aus der Klinik, daß es eine Anpassung des Lungengefäßsystems an systemarterielle Drucke gibt. Dies ist beispielsweise der Fall bei bestimmten angeborenen Herzfehlern mit großer systemisch-pulmonaler Kommunikation. Hier bleibt der im Fötalzustand erhöhte Lungengefäßwiderstand im Sinne eines Kompensationsmechanismus erhalten (28, 31, 70). Das Ausbleiben der Involution kleiner Lungengefäße ist von lebensentscheidender Bedeutung und der bestimmende Faktor für die Blutverteilung in die beiden Kreisläufe. Wäre der Widerstand klein, so würden die Kranken infolge des gewaltigen Blutflusses gleichsam in ihren Lungen ertrinken. Aus unseren Versuchen ist ersichtlich, daß auch das Lungengefäßsystem des erwachsenen Tieres einer Adaption an systemische Druckpulsationen fähig ist, falls ein hinreichend großes Zirkulationsvolumen über längere Zeit bestanden hat. Der gesteigerte pulmonale Blutfluß bewirkt Umbauvorgänge der Gefäßwand kleiner und kleinster Lungenarteriolen. Diese tolerieren in der Folge system-arterielle Druckpulsationen, welche wiederum in der Lage sind, progrediente Widerstandszunahme des Lungengefäßsystems zu induzieren.

Schließlich sei noch auf die Ansicht Woods hingewiesen, der bei Herzvitien mit großem Rezirkulationsvolumen stets den Druckanstieg im linken Vorhof für das Ausbleiben der Involution kleiner Lungengefäße verantwortlich macht. Daß wir bei unseren Versuchstieren auch über einen langen Beobachtungs-

zeitraum nie eine entsprechende linksatriale Druckzunahme registrieren konnten, scheint wohl darin begründet, daß Shuntvolumina der Größenordnung, wie sie sich aus systemischen Anastomosen mit einzelnen Lungelappen ergeben, vom linken Ventrikel der Tiere ohne nennenswerte Insuffizienzerscheinungen bewältigt werden können.

Nach Öffnen akuter systemisch-pulmonaler Anastomosen spielen sich also eine Reihe von Vorgängen an den Lungengefäßen ab, die unter ganz bestimmten Voraussetzungen in eine echte Widerstandssteigerung ausmünden können.

Es bleibt noch zu erörtern, wie der Gesamtkreislauf auf plötzliche aorto-pulmonale Fisteln reagiert.

Über die zahlreichen Veränderungen der Kreislaufmechanik, die durch plötzliche aorto-pulmonale Anastomosen ausgelöst werden, finden sich in der Literatur nur wenig genaue Informationen (79, 87). Dies mag wohl daran liegen, daß es einerseits sehr schwierig ist, mit klinischen Methoden die hämodynamischen Grundgrößen genau zu erfassen, andererseits bei der Mehrzahl aorto-pulmonaler Kommunikationen der Lungengefäßwiderstand bereits permanent erhöht ist, wodurch an sich schon die Hämodynamik geändert wird.

Bei unseren Versuchen ist nun nicht die gesamte Lunge, sondern nur ein Lappen in den Shunt zum Systemkreislauf einbezogen. Dennoch kann, infolge des niedrigen Lungengefäßwiderstandes das Shuntvolumen bis zu 30 Prozent des Gesamtminutenvolumens betragen. Diese Blutmenge wird im Kurzschluß bewegt, was zu einer starken Belastung des Herzens, vor allem der linken Kammer führt, die eine beachtliche Volumenarbeit zu leisten hat.

Beim Öffnen großer systemisch-pulmonaler Fisteln wird dem Körperkreislauf plötzlich eine erhebliche Menge Blut zu Gunsten der Lungendurchblutung entzogen.

In der Folge kommt es zu schwerwiegenden Veränderungen der Hämodynamik des großen und kleinen Kreislaufs.

Im kleinen Kreislauf führt die akute Blutüberfüllung, wie man annehmen darf, zur Eröffnung pulmonaler Reservekapillaren. Diese können einen nicht unerheblichen Teil des Shuntblutes aufnehmen, ohne daß es zu einem nennenswerten Druckanstieg in der Pulmonalarterie kommt. Als Folge des gesteigerten venösen Rückflusses zum linken Herzvorhof und der vermehrten Herzbelastung nimmt der linksatriale Druck um etwa das Doppelte des Ausgangswertes zu. Bemerkenswert scheint noch, daß bei unseren Versuchen der Druck im linken Vorhof niemals so excessive Werte annahm, daß er Ursache für akutes Lungenödem hätte sein können.

Im aortalen System fallen Minutenvolumen und Mitteldruck unmittelbar nach Öffnen des Shunt steil ab, um dann rasch wieder auf Höhe des Ausgangswertes zurückzukehren. Die Fühler des Blutdruckregelkreises, in erster Linie Carotissinus und Aortendepressor, scheinen jedoch sofort auf den Blutdruckabfall anzusprechen. Die Folge ist eine zunehmende Erholung der Blutdruckamplitude, sowie eine Antriebssteigerung des Herzens, dessen Frequenz bei unseren Versuchen meist um das Doppelte zunahm. Nakano und Fisher, die in einer tierexperimentellen Studie die Kreislaufmechanik aorto-pulmonaler Fisteln untersuchten, messen der Ausschüttung adrenerger Substanzen entscheidende Bedeutung bei. Denn die vermehrte Aktivität des sympathischen Systems vermag nicht nur die Arbeitsleistung des Herzens zu steigern, sie ist auch in der Lage, durch Kontraktion peripherer Gefäße den venösen Rückstrom zum Herzen zu fördern.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Erzeugung pulmonaler Hypertension im Tierexperiment, sowie mit den Auswirkungen akuter systemisch-pulmonaler Fisteln auf den Gesamtkreislauf. Hierzu anastomosierten wir mit Hilfe des russischen Gefäßnähapparates die linke Arterterie bei 36 Hunden mit dem Gefäßsystem des linken Lungenunterlappens und bei 10 Hunden mit dem des linken Lungenoberlappens. Vor und nach Anlegen des Shunt wurden die Drucke in Arteria pulmonalis, Lobärrterie, linkem Herzvorhof und Aorta gemessen. Zusätzlich wurde eine Katheterrückzugskurve von der Lungenperipherie durch die Anastomose bis in die Arteria subclavia gewonnen. In einigen akuten Versuchen führten wir Simultanbestimmungen des Stromvolumens an der Aorta ascendens und am Shunt durch. In Abständen von je einem halben Jahr bestimmten wir mittels Katheterrückzugskurve die Druckverhältnisse im anastomosierten Gefäßgebiet. Dabei konnten wir zu folgenden Ergebnissen kommen:

1. Eine akute Druckerhöhung auf mehr als 40 mm Hg im arteriellen Schenkel der Lungenstrombahn wird vom erwachsenen Tier nicht toleriert. Die Gefäße werden schwerst geschädigt, so daß die Tiere schließlich an Ödem des entsprechenden Lappens zu Grunde gehen. Jede Druckerhöhung auf solche und darüberliegende Werte setzt eine Anpassung des Gefäßsystems an die mechanische Überbeanspruchung voraus.
2. Druckerhöhung in der Pulmonalisstrombahn auf Werte unter 40 mm Hg bewirkte bei unseren Versuchstieren keine signifikante Zunahme des Lungengefäßwiderstandes. Offensichtlich haben Intensität des Stimulus und Beobachtungszeit nicht ausgereicht, um eine progrediente Widerstandszunahme der Lungengefäße auszulösen. Dennoch scheinen sich an der Lungenstrombahn adaptive Vorgänge abzuspielen, die es erlauben, während eines zweiten Eingriffs mehrere Segmentarterien des Lappens zu unterbinden und so den Druck im Restsegment auf Systemniveau anzuheben. Der Schluß wird daher nahegelegt, daß eine excessive Durchströmung des Lungengefäßsystems zumindest den Weg in Richtung pulmonaler Hypertension vorbereiten kann.
3. Die Auswirkungen akuter systemisch-pulmonaler Fisteln auf die Häodynamik des Gesamtkreislaufes werden wahrscheinlich durch gesteigerte Aktivität des sympathischen Systems kompensiert. Herzgesunde Tiere sind in der Lage, Shuntvolumina, die bei unseren Versuchen bis zu 30 Prozent des Gesamtminutenvolumens betrugen, ohne stärkere Insuffizienzerscheinungen zu bewältigen.

Die vorliegende Arbeit ist ein Teil einer umfassenden tierexperimentellen Studie, die sich mit der Genese der pulmonalen Hypertension, deren Reversibilität und speziell dem Problem der, durch extrakorporale Zirkulation hervorgerufenen Lungenschädigung bei Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus befaßt. Herr Oberarzt, Priv. Doz. Dr. med. H. G. BORST übertrug mir dieses Teilgebiet. Er hat mich in die Arbeitsweise der Experimentellen Medizin eingeführt und stand bei Durchführung der Versuche sowie bei der Niederschrift stets helfend bei. Dafür gilt ihm mein besonderer Dank ! Ebenso zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. med. H. MEISNER, wiss. Ass. der Chirurgischen Universitätsklinik, für seinen Rat und seine Unterstützung. Außerdem gilt mein Dank den med. techn. Assistentinnen Frau E. Denkert und Frau U. Schnitter für ihre Bereitwilligkeit zur Mithilfe bei Vorbereitung und Durchführung der Versuche.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aviado, D.M., J.S.L. Ling, C.F. Schmidt, Effects of anoxia on the pulmonary circulation. Reflex pulmonary vasoconstriction. Am.J. Physiol. 189:253:1957
2. Bargmann, W. Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966
3. Barnard, P.I. Pulmonary arteriosclerosis and cor pulmonale due to recurrent thromboembolism. Circulation 10:343:1954
4. Barnes, W.H., F.H. Ellis, I.H. Grindlay, J.E. Edwards, Experimental production of pulmonary hypertension. Surgery 44:361:1958
5. Bayer, O.H., H. Wolter, D. Bachmann, Die Beurteilung der pulmonalen Hypertension bei angeborenen Herzfehlern mit Links-Rechts-Shunt. Zschr. Kreisf.-Forschung 48:253:1959
6. Bennet, A.G., F.I.C. Smith, Pulmonary hypertension in rats living under compressed air conditions. J. Experiment. Med. 59:181:1934
7. Best, P.V., D. Heath, Pulmonary arterial disease with multifocal dissecting haemorrhage in a newborn infant. J. Thoracic Surgery 20:410:1965
8. Blackburn, C.R.B., A.T. Spencer, Clinical pathologic conference. Americ. Heart J. 67:258:1964
9. Blank, R.H., W.H. Muller, I.F. Dammann, Changes in pulmonary vascular lesions after restoring normal pulmonary artery pressure. Surg. Forum 9:356:1959
10. Bolt, W. Die pathologische Physiologie des Cor pulmonale. Verhandlg. Dtsch. Ges. Kreisf.-Forschg. 21. Tg. 196, 1955

11. Borst, H. G. , E. Berglund, M. Mc. Gregor Effects of pharmacologic agents on the pulmonary circulation in the dog
I. Clin. Invest. 36:5:1957
12. Borst, H. G. , M. Mc. Gregor, J. L. Whittenberger, E. Berglund Influence of pulmonary arterial and left atrial pressures on pulmonary vascular resistance
Circulation Research 4:393:1956
13. Borst, H. G. , H. Meisner, H. Loibl Experimentelle pulmonale Hypertension
Thoraxchirurgie und vask. Chir. 14:481:1966
14. Brenner, O. Pathologie of vessels of pulmonary circulation
Arch. Int. Med. 56:211; 457; 724; 976; 1189; 1935
15. Brewer, D. E. , D. Heath Pulmonary vascular changes in Eisenmenger's complex
J. Path. and Bact. 77:141:1959
16. Bücherl, E. S. Komplikationen von Seiten der Lunge nach extrakorporaler Zirkulation
Thoraxchirurgie 9:58:1961
17. Bühlmann, A. , F. Schaub, P. Luchsinger Die Häodynamik des Lungenkreislaufs während Ruhe und körperlicher Arbeit beim Gesunden und bei verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie.
Schweizer Med. Wschr. 85:253:1955
18. Bühlmeier, K. T. , Mehrpuyan, W. Kliner Der Ventrikelseptumdefekt im Säuglingsalter
Z. Kinderheilkunde 92:264:1965
19. Civin, W. H. and J. E. Edwards Postnatal structural changes in intrapulmonary arteries and arterioles.
Arch. Path. 51:192:1951
20. Cournand, A. Some aspects of pulmonary circulation in a normal man and in chronic cardiovascular pulmonary diseases.
Circulation 2:641:1950

21. Dagher, I.K., H.G. Mishalany, F.A. Simeone
Mechanisms of pulmonary hypertension in acute hypoxia.
J. of Thoracic & Cardiovasc. Surgery
42:734:1961
22. Dammann, I.F., I.P. Baker, W.H. Muller
Pulmonary vascular changes induced by experimentally produced pulmonary arterial hypertension
Surgery, gynecology and obstetrics
105:16:1957
23. Dammann, I.F., I.R. Francis, T. Smith, W.H. Muller
The experimental production of pulmonary vascular disease.
Surg. Forum 6:155:1956
24. Dammann, I.F. I.A. Eachen, W.M. Thompson, R. Smith, W.H. Muller
The regression of pulmonary vascular disease after the creation of pulmonary stenosis.
I. Thoracic und Cardiovasc. Surgery
42:722:1961
25. Dornhorst, A.C., G.L. Leathhart, M.D. Lond M.B. Camb
A method of assessing the mechanical properties of lungs and air-passages.
Lancet 263:109:1952
26. Du Shane, I.W., I.W. Kirklin
Selection for Surgery of patients with ventricular septal defect and pulmonary hypertension.
Circulation 21:13:1960
27. Edmunds, L.H., W.G. Austen
Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary volume-pressure relationship and vascular resistance.
G. Appl. Physiol. 21:209:1966
28. Edwards, J.E.
Functional pathology of the pulmonary vascular tree in congenital heart disease.
Circulation 15:164:1957
29. Edwards, I.E.
Structural changes of pulmonary vascular bed and their functional significance in congenital cardiac disease.
Proc. Inst. Med. Chicago
18:134:1950

30. Ellis, F. H. ,
J. W. Kirklin, J. A.
Callaghan, E. H. Wood Patent ductus arteriosus with pulmonary
hypertension
J. Thorax Surgery 31:368:1956
31. Eisenmenger, V. Die angeborenen Defekte der Kammer -
scheidewand des Herzens
Z. Klin. Med. 32:1:1897
32. Euler, U.S. Physiologie des Lungenkreislaufs
Verhandlg. Dtsch. Ges. Kreisl. - Forsch.
17. Tag. 8, 1951
33. Euler, U.S. and G. Lilie-
strand Observation on the pulmonary artery blood
pressure in the cat.
Acta physiolog. Scand. 12:301:1947
34. Ferguson, D.J. , E. M. Berkas, R. L. Varco Circulatory factors contributing to alterations
in pulmonary vascular histology.
Surg. Forum 4:267:1953
35. Ferguson, D.J. ,
E. M. Berkas
R. L. Varco Experimental methods for the production
of pulmonary hypertension
Pulmonary Circulation
Grune and Stratton,
New York, London 126:1959
36. Ferguson, D.J. ,
E. M. Berkas, R. L. Varco The relation of blood pressure and flow to
the development and regression of
experimentally induced pulmonary
arteriosclerosis.
Circulat. Res. 3:152:1955
37. Geer, J. C. , B. A. Glass,
H. M. Albert Pulmonary vascular lesions in the dog
produced by autogenous clot embolism.
Experimental and Molecular Pathology
4:391:1965
38. Geer, J. C. , B. A. Glass,
H. M. Albert The morphogenesis and reversibility of
experimental hypercinctic pulmonary
vascular lesions in the dog.
Experimental and Molecular Pathology
4:399:1965
39. Geer, J. C. , B. A. Glass,
H. M. Albert Experimental studies on reversibility of
pulmonary hypertension
Surg. Forum 14:224:1963

40. Goodwin, J.F., J.M. Kay, D. Heath Clinical pathologic conference
Americ. Heart J. 70:239:1965
41. Grosse - Brockhoff, F. Hämodynamik der Lungenkreislaufstörungen
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. -Forsch.
17. Tag., 34, 1951
42. Griffin, G. D. I. Experimental production of interventricular
H.E. Essex septal defects. Certain physiologic and
pathologic effects.
Surg. Gynec. & Obstet. 92:325:1951
43. Haggert, G.E., A.M. Walker The physiologic of pulmonary embolism
as disc losed by quantitative occlusion of the
pulmonary artery.
Arch. Surgery 6:764:1923
44. Harrison, C.V. Experimental pulmonary arteriosclerosis
J. Path. Bact. 60:289:1948
45. Hayek, H. von Über die funktionelle Anatomie der Lungen-
gefäße
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. -Forsch.
17. Tag. 17, 1951
46. Hayek, H. von Über einen Kurzschlußkreislauf
(arterio-venöse Anastomosen) in der
menschlichen Lunge
Z. Anatomie und Entwicklungsgesch.
110:412:1940
47. Heard, B.E. An experimental study of thickening of the
pulmonary arteries of rabbits produced by
the organisation of fibrin
J. Path. Bact. 64:13:1952
48. Heath, D., D.E. Donald, J.E. Edwards Pulmonary vascular changes in a dog after
aortopulmonary anastomosis for four years.
Brit. Heart J. :187:1959
49. Heath, D., J.E. Edwards Configuration of elastic tissue of pulmonary
trunk in idiopathic pulmonary hypertension
Circulation 21:59:1960

50. Heath, D. Longitudinal muscle in pulmonary arteries.
J. Path. and Bact. 85:407:1963
51. Heath, D., J. Mackinnon Pulmonary hypertension due myxoma of the right atrium.
Americ. Heart J. 68:227:1964
52. Heath, D., J.W. Du Shane, E.H. Wood, J.E. Edwards The structure of the pulmonary trunk at different ages and in cases of pulmonary stenosis.
J. Path. and Bact. 77:443:1959
53. Heath, D. Structural changes in the pulmonary vasculature associated with aging
Aging of the lung
54. Heath, D. Structural alteration of pulmonary vessels in response to pulmonary hypertension
Pulmonary circulation,
Grune & Stratton New York, London,
122, 1959
55. Hecht, H.H., R.L. Lange, W.H. Carnes, H. Kuida, J. T. Blake Brisket disease
Tr. A. Am. Physicians 72:157:1959
56. Heptinstall, R. H. The effects of high blood cholesterol on the pulmonary arterial changes in rabbits by the injection of blood clot
Brit. J. Exper. Path. 38:438:1957
57. Hickam, J. B., W. H. Cargill Effect of exercise on cardiac output and pulmonary arterial pressure in normal persons and patients with cardiovascular disease.
J. Clin. Invest. 27:10:1948
58. Hill, D.H., A.F. Alexander, I. T. Reeves, R.F. Grover High altitude - induced pulmonary hypertension
Circulat. Research 10:172:1962
59. Hochrein, M., J. Schleicher Die Funktion des kardiopulmonalen Systems.
Med. Klinik 765, 1953

60. Jaques, W.E. and A.L. Hyman
Experimental supra-avalvular mitral stenosis in the dog.
Arch. Path. 64:67:1957
61. Jaques, W.E. and A.L. Hyman
Experimental pulmonary embolism in dogs.
Arch. Path. 64:487:1957
62. Jordan, S.C., P. Hicken, D.A. Watson, D. Heath, W. Whitaker
Pathology of the lungs in mitral stenosis in relation to respiratory function and pulmonary haemodynamics.
Brit. Heart J. 28:101:1966
63. Kamakami, I.
Experimental arteriosclerosis in the lungs, especially on research by reconstructing model Part I. Adrenalin - Arteriosclerosis.
Nippon J. of Clinical Angiocardiology 13:269:1950
64. W.F. Hamilton, L.T. Ellison
Haemodynamic response to hypoxia in dogs with chronic pulmonary hypertension.
Americ. J. Physiol. 207:650:1964
65. Kirch, E.
Die pathologische Anatomie des Cor pulmonale.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. -Forschg. 21. Tag., 163, 1955
66. Klinner, W., M. Pasini, A. Schaudig
Anastomose zwischen System - und Lungenarterie mit Hilfe von Kunststoffprothesen bei cyanotischen Herzvitien.
Thoraxchir. und vaskul. Chir. 10:68:1962
67. Knebel, R.
Hämodynamik des Lungenkreislaufs beim chronischen Cor pulmonale.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. -Forschg. 21. Tag., 181, 1955
68. Levy, S.E. and Blalock
Experimental observations on the effects of connecting by suture the main pulmonary artery to the systemic circulation.
J. Thoracic Surg. 8:525:1939
69. Lillehei, C.W.
Contributions of open cardiomy to the correction of congenital and aquired cardiac disease.
New Engl. J. Med. 258:1044:1958

70. Loogen, P. Der pulmonale Hochdruck bei angeborenen Herzfehlern mit hohem Stromvolumen.
Arch. Kreisl. -Forschg.
28:1:1958
71. Lucas, R. V., J. St. Geme, R. C. Anderson, P. Adams and D. J. Ferguson Maturation of the pulmonary vascular bed.
Am. J. Dis. Child. 101:467:1961
72. Lutz, H., W. Schumacher Ursachen und Behandlung des akuten Lungenödems aus anästhesiologischer Sicht.
Dtsch. med. Wschr. 40:1747:1965
73. McGoon, D. C., H. J. C. Swan, R. O. Brandenburg, D. C. Conally, J. W. Kirklin Arterial septal defect: factors affecting the surgical mortality rate
Circulation 19:195:1959
74. Mead, J. Mechanical properties of lungs
Physiol. Rev. 41:281:1961
75. Meesen, H. Zur pathologischen Anatomie des Lungenkreislaufes.
Ver. Dtsch. Ges. Kreisl. -Forschg.
17. Tag. 25, 1951
76. Meisner, H. Zur Operationsindikation beim Vorhofseptumdefekt mit pulmonaler Hypertension
Thorax Chirurgie & Vask. Chir.
14:546:1966
77. Motley, A. L., A. Cournand, L. Werhö et al. Influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressure in man.
Am. J. Physiolog. 150:315:1947
78. Muller, W. H., J. F. Dammann, W. H. Head Changes in the pulmonary vessels produced by experimental pulmonary hypertension
Surg. 34:363:1953
79. Nakano, J., R. D. Fisher Effects of aortico-pulmonary artery shunt on the cardiovascular dynamics.
Cardiologia 47:1:1965

80. Potts, W. I.,
W. L. Riker Study of growth of aortic-pulmonary
anastomosis
Surg. Gynec. & Obst. 94:358:1952
81. Rabin, E. R., Thomas, W. A. Thrombembolism and experimental
Lee, K. T., Konokov, H. systemic arteriosclerosis
and Scott, R. F. Arch. Path. 64:75:1957
82. Reynolds, S. R. M. Pulmonary vascular changes and hemo-
dynamic changes at birth
Anat. Rec. 121:414:1955
83. Rushmer, R. F. Effects of nerve stimulation and hormones
on the heart; the role of the heart in general
circulatory regulation.
Handbook of Physiology :533:
84. Richardson, J. W., C. E. Influence of maturity of the pulmonary
Phillips, J. A. De Weese, vessels on the response to a systemic to
J. A. Manning, E. B. pulmonary artery anastomosis.
Mahiney Surg. Forum 12:64:1961
85. Ross, D. N. A surgeous guide to cardiac diagnosis
part I, p. 9 ff:
Pulmonary Hyptertension.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1962
86. Rossier, P. H. Lungenkreislauf und Lungenfunktion
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. -Forsch.
17. Tag., 67, 1951
87. Rudolph, A. M., M. H. Paul Chronic chateterisation of pulmonary and
systemic circulation
J. Appl. Physiol. 10:327:1957
88. Schmidt, H. Primäre und sekundäre pulmonale Hyper-
tonie.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 200:837:1953
89. Schoenmackers, J. Pathologie der pulmonalen Hypertension.
Veränderungen an Lungen-, Bronchial-Lymph-
gefäßen.
Thorax Chirurgie 14:465:1966

90. Schweizer, W., H. Herzog, M. Jenny, D. von Capeller
Primäre pulmonale arterielle Hypertension
Cardeologia
35:365:1959
91. Shepherd, J. T., E. H. Wood
The role of vessel tone in pulmonary hypertension
Circulation 19:641:1959
92. Singh, I., M. Lav, S. Hoon, P. K. Khanna, B. D. P. Rao
Lancet 2:146:1965
93. Taussig, H. B.
Congenital maleformations of the heart.
New York 1947
Commonwealth Fund
94. Wagner, R.
Über einige grundsätzliche Fragen der Lungendurchblutung
Klin. Wschr. 961:1938
95. Walton, K. W., D. Heath
Case reports iron incrustation of the pulmonary vessels in patent ductus arteriosus with congenital mitral disease.
British Heart J. 3:440:1960
96. Warden, H. E., R. A. De Wall, M. Cohen, R. L. Varco, C. W. Lillehei
A surgical-pathologic classification for isolated ventricular septal defects and for these in fallot's tetralogy based on observations made on 120 patients during repair under direct vision.
Thorax Surg. J. St. Louis
1 : 21 : 1957
97. Weisberg, H., J. F. Lopez, M. H. Luria, L. N. Katz
Persistence of lung edema and arterial pressure rise in dogs after lung emboli.
Ameri. J. Physiol. 207:641:1964
98. Williams, M. H.
Relationships between pulmonary artery pressure and blood flow in the dog lung.
Americ. J. Physiol. 179:243:1954
99. Withaker, W., D. Heath
Idiopathic pulmonary hypertension: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment.
Progr. in Cardiovasc. Diseases 1, 1959

100. Wood, P.

Pulmonary hypertension with special
reference to the vasoconstrictive factor.
Brit. Heart J. 20:557:1958

101. Wood, P.

The vasoconstrictive factor in pulmonary
hypertension.
Pulmonary circulation,
Grune & Stratton, New York - London,
294, 1959

LEBENS LAUF

Am 14. 7. 1941 wurde ich in München als 2. Kind des Angestellten Otto Loibl (gest. 1958) und seiner Ehefrau Maria geboren.

1943 zogen meine Eltern nach Altötting. Hier besuchte ich die Volksschule. Nach der 4. Klasse trat ich in das hum. Gymnasium Burghausen/Salzach ein, wo ich 1961 die Reifeprüfung ablegte. Im Herbst dieses Jahres begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Medizin. Nach der Naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Frühjahr 1964 immatrikulierte ich mich an der Universität München.

Am 27. 5. 1966 heiratete ich meine Frau Godela, geb. Umhau.

Das Medizinische Staatsexamen legte ich am 23. 6. 1967 ab.

Am 17. 7. 1967 wurde meine Tochter Sabine geboren.

Seit 1. 9. 1967 bin ich als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Burghausen tätig.

